



Centro Universitário de Brasília – UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES
Biomedicina

Ação das células imunitárias *natural killer* contra células tumorais

Mariane Queiroz Duarte

Trabalho de conclusão de curso
apresentado, em formato de artigo
científico, ao UniCEUB como requisito
parcial para a conclusão do Curso de
Bacharelado em Biomedicina, sob
orientação da professora Dra. Maria
Creuza do Espírito Santo Barros.

Brasília – 2016

Ação das células imunitárias *natural killer* contra células tumorais

Mariane Queiroz Duarte¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

Resumo

O câncer se desenvolve a partir de uma série de mutações ou alterações genéticas caracterizando uma proliferação desregulada das células e assim um prejuízo funcional das mesmas. O sistema imunológico possui mecanismos de defesa contra a célula tumoral capaz de lisar e induzir apoptose das células cancerosas através de células que compõem este sistema como as células *natural killer*. As células NK são linfócitos que fazem parte da imunidade inata e não precisam ser sensibilizados para realizar sua função, já que reconhecem a ausência ou baixa expressão de ligantes inibitórios e ativadores conhecidos como moléculas de MHC de classe I que são dados através de receptores de membrana que estas possuem, ativando-as para destruir células infectadas por vírus e células tumorais, através da liberação de granzimas e perforinas que induzem a apoptose. A presente revisão tem como objetivo abordar detalhadamente este mecanismo de destruição das células cancerosas pelas células *natural killer*.

Palavras Chave: imunologia, câncer, neoplasias malignas, célula *natural killer*.

Action of natural immune cell killer against tumor cells

Abstract

Cancer develops from a series of mutations or genetic alterations characterizing a deregulated cell proliferation and thus a functional impairment of the same. The immune system has defense mechanisms against the tumor cell capable of lysing and inducing apoptosis of cancer cells through cells that make up this system as the natural killer cells. NK cells are lymphocytes that are part of innate immunity and need not be sensitized to perform their function, since they recognize the absence or low expression of inhibitory ligands and activators known as MHC class I molecules that are given through membrane receptors which they possess, by activating them to destroy virus-infected cells and tumor cells, through the release of granzymes and perforins which induces apoptosis. The present review aims to address in detail this mechanism of destruction of cancer cells by natural killer cells.

Keywords: immunology, cancer, malignant neoplasms, Natural cellkiller

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina do UniCEUB.

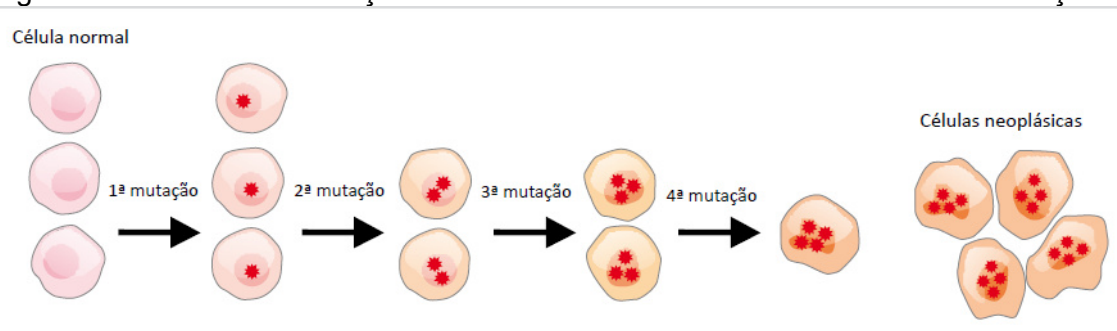
² Professora Dra do curso de Biomedicina do UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

Nos anos de 1.600 a.c foram encontrados os primeiros relatos de câncer em papiros, obtendo a primeira descrição do câncer onde acreditavam que esta doença vinha dos deuses, porém no ano de 500 A.C na Grécia, Hipócrates descreveu pela primeira vez o termo “carcino” e “carcinoma” que significava caranguejo em grego, devido o tumor apresentar um processo de angiogênese que se parecia com as patas do caranguejo. Somente em 130 e 200 D.C que um médico romano criou a teoria que o câncer era uma doença incurável e com certa morte celular e no século XX o câncer foi entendido e assim começaram as descobertas das terapias clássicas utilizadas (GIACOMINI, 2009).

O câncer se desenvolve a partir de células que sofreram processos de mutações ou alterações genéticas como mostra na figura 1, caracterizando uma proliferação desregulada das células que invadem tecidos e órgãos de modo agressivo e descontrolado e que pode gerar uma metástase, ou seja, se separam do tumor original se espalhando através do sangue ou linfa para outros tecidos formando um novo tumor e assim as neoplasias malignas (INCA ,2015; ONUCHIC; CHAMMAS, 2010; PINTO et al;2016).

Figura 1: Processo de formação do câncer devido acúmulo de uma série de mutações.



Fonte: INCA, 2011.

Estima-se para os anos de 2016/2017, 600 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo os mais frequentes, o câncer de próstata com 61.200 casos/100 mil homens e o câncer de mama em mulheres com 57.960 casos/100 mil mulheres, além do câncer de pele não melanoma que corresponderá aproximadamente 180 mil casos novos em ambos os sexos de acordo com Instituto Nacional do Câncer (INCA,2015).

O sistema imunológico possui mecanismos que atuam contra tumores com capacidade de lisar e induzir a apoptose de células cancerosas através da imunidade inata e adquirida e é composto por processos que agem contra microorganismos de varias maneiras e formas, caracterizando as respostas imunológicas desenvolvidas pelo organismo. Relatos de experimentos histológicos mostram presença de linfócitos T, macrófagos e outros tipos de células inflamatórias ao redor de tumores humanos, indicando uma resposta antitumoral como um mecanismo positivo contra o câncer. Existem dois tipos de respostas imunológicas no nosso organismo: A imunidade inata que age de forma rápida, porém não tem especificidade e a imunidade adquirida que leva mais tempo para se desenvolver, porém é específica ao patógeno. Estas têm como função o reconhecimento e eliminação de corpos estranhos (JESUS, 2002).

No processo de formação do tumor as respostas imunes agem na sua fase inicial de formação, devido à inflamação causada na região afetada, causando uma reação imunológica por alguns leucócitos, destacando os linfócitos T CD4 e CD8 que fazem parte da resposta imune adquirida, macrófagos, células dendríticas e células *natural killer* que são da resposta imune inata, que eliminam a maioria das células que estão alteradas com tendência tumoral (NAOUM, 2013).

Os linfócitos T CD8 junto com as células *natural killer* exercem um papel importante no combate à célula tumoral através da liberação de granzimas e perforinas induzindo a apoptose celular, além da produção de citocinas que ativam os linfócitos T CD4 responsáveis pela proliferação linfocitária através da produção de interleucinas que auxiliam no processo de expansão clonal de linfócitos T e B específicos, levando a produção de anticorpos que ativam o sistema complemento, células *natural killer* e macrófagos através da atração destas células pela ligação da imunoglobulina na superfície da célula tumoral, caracterizando os linfócitos T CD4 como células importantes no estabelecimento da ligação das respostas imunes inatas e adquiridas fundamental para uma resposta antitumoral eficaz (RODRIGUES, 2013).

O sistema imune adquirido é específico e se desenvolve a partir do contato com o corpo estranho, diferente da resposta imune inata, já que esta já

nasce pronta e funcional no indivíduo, além de ser a primeira linha de defesa a ser ativada no corpo. Possui memória imunológica, o que torna mais eficiente a resposta a cada encontro com o antígeno em ação. Os linfócitos são as células mais abundantes desta resposta e agem de forma específica em cada corpo estranho, através da liberação de citocinas e produção pelos linfócitos B de anticorpos específicos para os antígenos. Os linfócitos são classificados em duas categorias: Os linfócitos T e os linfócitos B, possuindo vários mecanismos de ação junto com outras células que podem secretar moléculas solúveis e enviar resposta para ativação destes (JESUS, 2002).

A ação do sistema imunológico vem sendo cada dia mais observada e estudada nos portadores de neoplasias, e a partir destes estudos pôde observar a presença de células *natural killer* (NK), componente da imunidade inata, em atividade citotóxica espontânea contra células tumorais. As células NK são citotóxicas e não precisam de sensibilização para agir contra antígenos. Possuem vários mecanismos de ação, todos com a finalidade de lisar e induzir apoptose através da produção de granzimas e perforinas responsáveis pela ativação de processos que levam a destruição das células malignas e infectadas por vírus (JESUS, 2002; ROSSO et al., 2012).

O objetivo deste trabalho é abordar a eficiência da resposta imunológica inata no combate das células tumorais, enfatizando o mecanismo de ação das células *natural killer* contra as células cancerosas.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi escrito baseado em uma revisão bibliográfica no formato narrativo, apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento e ação da célula *natural killer* na célula tumoral, sob ponto de vista teórico ou contextual. Para a pesquisa foi consultada a base bibliográfica Imunologia celular e molecular. Pesquisas através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Google Acadêmico, Scielo (Scientific Eletronic Library Online), buscando artigos nos idiomas português e inglês do ano de 2002 a 2016, utilizando as palavras chave, imunologia, câncer, neoplasias malignas, células *natural killer*

e, além disso, foram obtidas dissertações e monografias para a complementação da pesquisa realizada.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema imune

O sistema imune é caracterizado por um conjunto de reações que nos protege de inúmeras doenças e qualquer tipo de agressão que cause dano as nossas células, composto por células e moléculas que mantêm a homeostase do organismo por meio de diferentes tipos de defesa, reconhecendo antígenos (Ag) com importante papel na vigilância contra tumores desde sua formação a seu desenvolvimento, a fim de eliminar e evitar o surgimento de novos tumores através da ação da imunidade inata e adaptativa que juntas desencadeiam diferentes tipos de resposta combatendo as células tumorais através das suas principais células efectoras: Linfócitos B, Linfócitos T CD8; Células *natural killer* e Macrófagos, caracterizando a resposta inata e adquirida (CRUVINEL et al; 2010; LOPES; AMARAL, 2016; TORREZINI; ATHANAZIO, 2008).

3.2 Resposta Inata

A resposta inata é rápida, não precisa de estímulo para se ativar e por isso é a primeira resposta a ser desenvolvida contra as agressões estabelecidas. É representado por barreiras físicas que são as que impedem que o patógeno entre no organismo como a pele, mucosa dentre outras; as químicas que são representadas por qualquer molécula que tenha função de defesa como as defensinas; e as biológicas que são as células de defesa com exceção dos linfócitos. Composta por mecanismos de fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento além de citocinas e quimiocinas realizadas por suas principais células efectoras, os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer*. Os mecanismos da resposta inata são ativados a partir do reconhecimento de estruturas presentes nas superfícies dos microorganismos ou estruturas que são expressas por células que sofreram algum tipo de agressão (ABBAS, 2015; CRUVINEL, 2010).

O reconhecimento dos microorganismos pelo sistema imune se dá a partir de uma estrutura chamada de PAMPs (Padrões Moleculares Associados à Patógenos) que são reconhecidos pelos Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP) ativando a resposta imune inata. As estruturas que são liberadas por células lesionadas devido um processo infeccioso são chamadas de DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano) e também são reconhecidas pelos RRP. Quando os RRP reconhecem e ligam nestes padrões, ocorre a ativação de vias de transdução de sinal que ativam a resposta imunológica a partir de secreção de moléculas inflamatórias pelas células que apresenta estes receptores, capaz de destruir estes patógenos. Dentre os principais tipos de RRP existe o tipo Toll-like (TLRs) presentes em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, que são glicoproteínas de membrana, que ao se ligar nestes padrões ativam as vias de transcrição Fator nuclear Kb (NF-kB), proteína 1(AP-1) dentre outras, com função de iniciar a resposta inflamatória, aumentando expressão de citocinas inflamatórias como TNF e IL-1 e quimiocinas como CXCL8 ativando a resposta do sistema imune inato. As células NK possuem receptores específicos em reconhecer célula com alterações tumorais e células infectadas por vírus sendo a principal célula efetora na destruição das células neoplásicas. As células que compõe a imunidade inata são diretamente envolvidas na imunologia dos tumores e servem de ponte entre as respostas inata e adaptativa, tornando-as essencial para eficácia da resposta imunológica (ABBAS, 2015; CRUVINEL et al, 2010; LOPES; AMARAL 2016).

3.2.1 Macrófagos

Os macrófagos são fagócitos poderosos que produzem citocinas e interleucinas que são importantes para a sinalização junto com outras células como a atração dos neutrófilos a processos inflamatórios e indução da proliferação das células T. Tem um papel relevante na resposta antitumoral, pois estabelece uma ligação entre imunidade inata e adaptativa e agem como célula apresentadora de antígeno ao processar e apresentar antígeno via MHC para os linfócitos T, fagocitam células tumorais opsonizadas por anticorpos, expressam receptores da porção Fc de imunoglobulinas que são proteínas encontradas na superfície das células com função de ligar a anticorpos e

desencadear respostas contra antígenos, que pode ser direcionados contra a célula tumoral que está coberta por anticorpos (ADCC) e produz a citocina Fator De Necrose Tumoral (TNF) que tem função de destruir células tumorais por apoptose que é morte celular programada seguido de fagocitose dos corpos apoptóticos. Estudo recente relatou três subtipos de macrófagos: Macrófagos ativados, de reparo tecidual e reguladores, sendo o primeiro subtipo o macrófago que tem ação tumoricida e microbicida e que são envolvidos com a resposta imune celular (CHAMMAS et al; 2016; INCA, 2008; KINOSHITA, 2014).

3.2.2 Células Dendríticas

As células dendríticas (DCs) apresentam diferenças em relação a origem e modo de ação. São especializadas em capturar e apresentar antígenos para os linfócitos e estabelece uma conexão entre a imunidade inata e adaptativa. As células originadas a partir de precursores mielóides são classificadas como DCs mielóides exercem funções de apresentar antígenos aos linfócitos T e entregar antígenos aos linfócitos B pela alta expressão de receptores de superfície que reconhecem células lesionadas. As DCs originadas a partir de precursores linfóides são chamadas de DCs plasmacitóides e são responsáveis por produzir IFN-I em infecções virais sendo importantes no processo de ativação das células *natural killer* (KREUTZ, 2016).

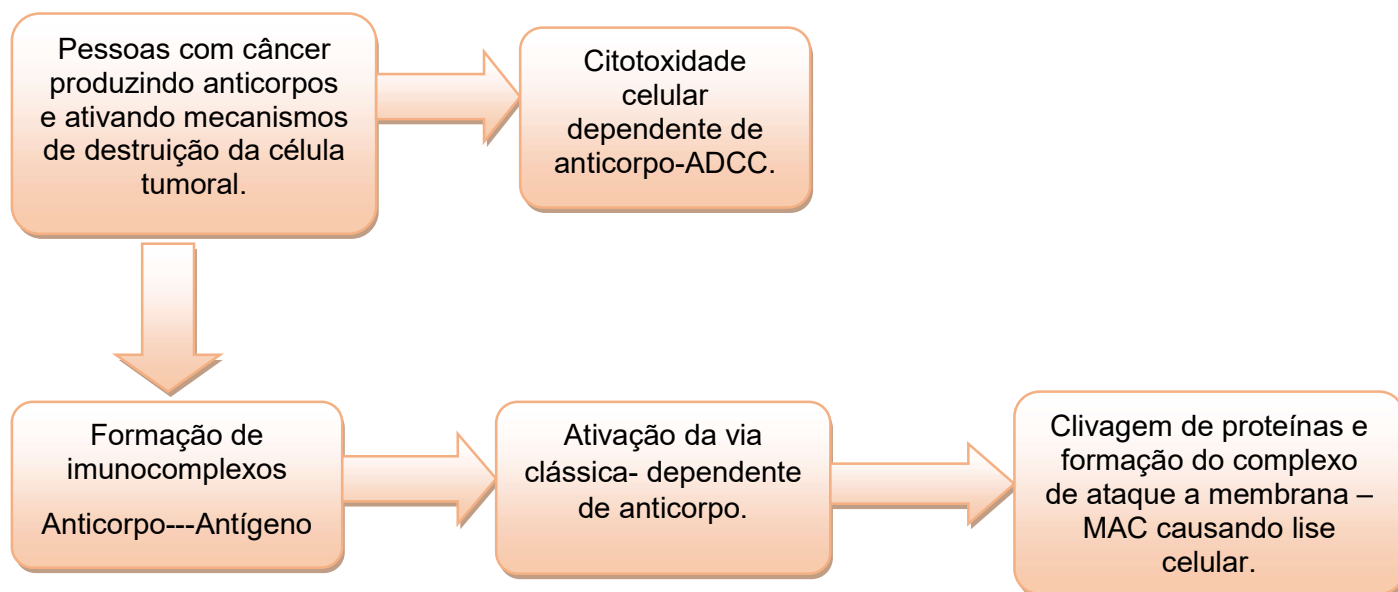
As células dendríticas (DCs) são especializadas em apresentar antígenos e para que isso ocorra é preciso da interação dos RRP presentes em sua superfície com as estruturas presentes na superfície das células lesionadas. As DCs possuem um variado tipo de TRLs e RRP tornando-as mais sensíveis ao contato com o patógeno. Os TRLs aumentam a sinalização das DCs induzindo o aumento da expressão de moléculas co-estimuladoras e citocinas importantes para ativação e maturação de células T imaturas em células T efetoras (ABBAS, 2015). As DCs são localizadas em tecidos periféricos em seu estado imaturo e a partir da captura de antígenos se tornam ativadas tornando-se maduras e migrando para os vasos linfáticos onde inserem o antígeno capturado nas moléculas de MHC e apresenta aos linfócitos. Sua maturação é dada a partir de sinais que as células NK, NKT e

linfócito T enviam, além dos sinais liberados a partir das citocinas, prostaglandinas e interferons. As DCs interagem com as células natural killer através da produção de moléculas solúveis e por meio do contato direto entre elas em estímulo a resposta inflamatória causada (CRUVINEL, 2010).

As DCs produzem Interferon tipo I (IFN-I) que tem importante atuação na ativação das NK para ação citotóxica contra infecções virais, além da produção de outras citocinas pelas DCs como a IL12 e IL18 que auxiliam no aumento da sobrevivência das células NK e estimulam sua proliferação. Para que as DCs sejam ativadas pelas NK é necessário contato direto das NKs com a citocina TNF importante no controle inicial pela célula NK da infecção gerada. As DCs tem papel importante na ativação das duas respostas imunológicas, pois a partir do contato com o antígeno ativam a resposta inata podendo reter o antígeno por períodos longos onde auxilia na formação de memória imunológica específica e assim desenvolvimento da imunidade adquirida (KREUTZ, 2016).

3.2.3 Sistema Complemento

Conjunto de proteínas plasmáticas inativadas que atuam na presença de estímulos que causa a clivagem contínua e espontânea do componente C3. É composto por três vias: clássica, alternativa e lectina que, quando ativadas formam moléculas com respostas biológicas que ativam o processo inflamatório por meio de mecanismos como opsonização, quimiotaxia por células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos, permeabilidade capilar e formação do complexo de ataque a membrana (MAC) auxiliando na absorção das APCs e assim melhorando o mecanismo de apresentação do antígeno ao sistema imunológico adaptativo (BOECHAT, 2012; KREUTZ, 2016).



Adaptado de: INCA, 2008.

3.2.4 Resposta Inflamatória

A resposta inflamatória desempenha papéis importantes em varias fases do desenvolvimento tumoral, desde sua formação, resistência a destruição pelo sistema imune, invasão e processo de metástase. Sabemos que o microambiente tumoral é rodeado de células das respostas inata e adquirida juntamente com as células cancerosas, porém foi relatado uma forte associação entre células do sistema imunológico e inflamação crônica e o desenvolvimento tumoral. Foi relatado que as citocinas e as células inflamatórias encontradas no tumor na inflamação crônica podem contribuir mais para seu desenvolvimento do que para uma resposta antitumoral eficaz (ONUHCIC; CHAMMAS, 2010; VICTORINO,2014).

A resposta inflamatória é caracterizada por apresentar uma infiltração de leucócitos onde os monócitos recrutam as células cancerosas na circulação e pela ação de fatores quimiotáticos se diferenciam em macrófagos. Os macrófagos expressam fenotipicamente moléculas CD68 e se dividem funcionalmente em dois subgrupos: M1 e M2. O subgrupo M1 é conhecido como macrófagos clássicos que possuem ação contra agentes que cause dano ao organismo e ao combate as células cancerígenas devido secretar citocinas do tipo TH1. O tipo M2 esta relacionado com ação anti-inflamatória e baixa capacidade de realizar mecanismos como fagocitose ou apresentação de

antígenos. Na inflamação crônica a célula predominante é o macrófago M2 que piora o prognóstico dos pacientes portadores de neoplasias (VICTORINO et al, 2014).

As células neoplásicas na inflamação crônica têm capacidade de regulação da expressão de citocinas, quimiocinas e outros fatores que favorecem a atração das células imunes contribuindo para progressão tumoral e podem aplicar moléculas de adesão, quimiocinas e receptores que são envolvidos com as células inflamatórias facilitando o processo de metástase. Algumas vias de sinalização na presença da inflamação são envolvidas com desenvolvimento tumoral. Estas vias são chamadas de STAT 3 (transcrição 3) e NF-kB, que desempenham papel fundamental na inflamação causada pelo câncer (VICTORINO, 2014). A via STAT 3 é responsável pela proliferação das células e se ativa a partir da ativação do transdutor de sinal NF-kB que na presença de IL6 e outros fatores servem como fator de transcrição para que haja o aumento da sobrevivência das células tumorais. A via NF-kB na presença de receptores Toll-like (TLR) é ativada, aumentando a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento que são encontradas em tecidos tumorais. Estes receptores na presença de inflamações crônicas auxiliam na migração, invasão e angiogênese de células metastáticas de tecidos tumorais (ONUICHIC; CHAMMAS, 2010).

3.3 Resposta Adquirida

A resposta adquirida é composta por mecanismos específicos com diversidade de reconhecimento, além de possuir memória imunológica e tolerância a componentes do próprio organismo que são realizadas principalmente pelos linfócitos que passam por um processo de seleção e diferenciação tornando-os capazes de reconhecer antígenos estranhos que faz com que a vigilância imunológica seja realizada de forma eficaz e competente pela ação das respostas que compõem o sistema imunológico (CRUVINEL et al, 2010).

As células são específicas e são caracterizadas pela resposta humoral realizada pela produção de anticorpos por linfócitos B e a resposta celular realizada por linfócitos T, que através das células apresentadoras de antígenos

(APCs) reconhecem antígenos intracelulares através da molécula de MHC (Complexo principal de histocompatibilidade). Os linfócitos são células específicas que fazem parte da resposta adaptativa e tem uma variada população, que se dividem em: Linfócitos T CD4 auxiliares, Linfócitos T CD8 citotóxicos, células T reguladoras, Células NK e Células NKT (MACIEL, 2014).

Os linfócitos T se dividem em CD4 auxiliares e CD8 citotóxicos e cada subtipo possuem sua função específica, pois os Linfócitos TCD4 diferem-se dos Linfócitos TCD8 através do reconhecimento das moléculas de MHC (Complexo principal de histocompatibilidade). As moléculas de MHC de classe I são moléculas presentes em células nucleadas e são reconhecidas pelos linfócitos TCD8, já as moléculas de MHC de classe II são estruturas presentes nas células dendríticas, macrófagos, linfócitos B, dentre outras e são responsáveis por reconhecimento de células infectadas ou alteradas que possam induzir uma formação de neoplasia maligna, causando sua eliminação (KREUTZ, 2016; MACIEL, 2014).

Para que os linfócitos T se diferenciem em CD8 e CD4 é necessário que haja ação de dois sinais. O primeiro sinal é dado pelo contato do MHC com o TCR que é um receptor de superfície da célula T que tem como função reconhecer moléculas apresentadas através do MHC de classe I e assim desenvolver a resposta necessária e o segundo sinal é dado através da ligação do receptor CD28 que é expresso em linfócito T à molécula ou B7-2 presentes nas superfícies das células apresentadoras de antígeno (APCs) que após a ligação, dão origem as células de memória e as citotóxicas que passam a agir de forma específica, eliminando tanto células infectadas como as células tumorais. Dependendo da exposição antigênica, os linfócitos T CD8 precisam da ajuda dos TCD4 para completar sua diferenciação e ativação, isto se dá devido a ativação e diferenciação completa das TCD8 precisar da participação de diversas citocinas como a interleucina 2 que são liberadas pelos linfócitos TCD4 e servem como fator de crescimento e proliferação linfocitária. Além disso, as células T CD8 secretam as citocinas Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Interferon (IFN- γ) que também são produzidas pelas TCD4, tornando sua resposta mais eficaz contra a célula tumoral (ABBAS, 2015; MACIEL, 2014).

A resposta antitumoral é composta pelas principais células efetoras, Linfócitos T CD8 e Células NK que são responsáveis por reconhecer antígenos na superfície das células tumorais causando a morte por apoptose na célula alvo e que devido a produção das citocinas pelos linfócitos T CD4 é estabelecido uma ponte entre as imunidades inata e adquirida, tornando mais eficiente a resposta antitumoral além da expansão dos linfócitos B que produz anticorpos que ativam mecanismos a fim de eliminar as células neoplásicas (RODRIGUES, 2013).

3.4 Vigilância Imunológica

O sistema imunológico tem a capacidade de reconhecer e destruir a célula tumoral sem a presença de um estímulo terapêutico chamado de vigilância imunológica. Devido à complexidade apresentada na relação câncer e sistema imune, o mecanismo de vigilância imunológica foi dividido em três fases denominadas de fase de eliminação, de equilíbrio e a de escape. A fase eliminação corresponde ao conceito de vigilância imunológica onde o sistema imunológico reconhece e destrói a célula neoplásica. Esta fase envolve a ação das respostas inata e adquirida onde ocorre o reconhecimento e englobamento destas células pelas células dendríticas que migram para os linfonodos e ativa os linfócitos CD8 a realizar sua ação citotóxica via tumor-específico atraindo as outras células da resposta inata e adquirida como células *natural killer* e Linfócitos B a agir de modo que combata a célula alterada por meio dos antígenos expressos na superfície destas células (KENNETH, 2010; TORREZINI; ATHANAZIO, 2008).

A fase de equilíbrio corresponde a um processo de instalação das células tumorais ao tecido, devido alguma falha ocorrida na fase de eliminação das células tumorais pelo sistema imunológico resultando em um mecanismo chamado de imunoeedição, que é quando as células do sistema imunológico são capazes de manter as células tumorais inertes controlando-as e não eliminando, deixando-as sujeitas a sofrer algum tipo de mutação ou modificação que as tornam mais resistentes a respostas imunes facilitando a proliferação tumoral e assim o processo de escape do controle imunológico. A terceira fase é a de escape que é caracterizada por mecanismos criados pelas

células tumorais que impedem a ação da resposta imunológica na célula chamada de evasão tumoral. Em pessoas imunocomprometidas a fase de equilíbrio é rapidamente transferida para a fase de escape resultando em um crescimento tumoral acelerado e assim um pior prognóstico (KENNETH, 2010).

3.5 Evasão Tumoral

A evasão tumoral ocorre através de diversos mecanismos criados pelas células tumorais com objetivo de escapar da ação do sistema imunológico. A ausência de expressão das moléculas de MHC de classe I pelas células tumorais é o primeiro mecanismo a ser desenvolvido devido à ação dos linfócitos TCD8 dependerem da interação do MHC e seu receptor de superfície TCR onde são reconhecidas proteínas normais modificadas ou expressas em níveis desregulados por estas células anormais iniciando sua resposta antitumoral. Com a baixa expressão desta molécula de MHC I, as células tumorais conseguem escapar dos linfócitos TCD8, ficando susceptíveis a ação das células *natural killer* que reconhece a baixa expressão destas moléculas (RODRIGUES, 2013).

Outro método utilizado como forma de escape ao sistema imunitário é a diminuição da expressão de moléculas co-estimulatórias que compõe a superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs), respectivamente receptores B7-1 e B7-2, devido estes receptores ativarem os linfócitos T CD8 e CD4 que são células específicas na ação da resposta antitumoral. Além destes mecanismos as células tumorais podem produzir proteínas imunossupressoras como a TGF- β (Fator de crescimento transformador beta) que tem como ação a inibição da resposta imunológica principalmente em linfócitos T e também têm ação inibitória nas moléculas de adesão e seus ligantes das células endoteliais diminuindo a influência das células inflamatórias ao tecido tumoral causando uma queda na inflamação e consequentemente diminuição da resposta imunológica local, contribuindo para o estabelecimento do tumor maligno ao tecido (RODRIGUES, 2013; TORREZINI; ATHANAZIO, 2008).

3.6 Células *Natural Killer*

As células *natural killer* são linfócitos que fazem parte da imunidade inata e têm função de destruir células infectadas por vírus e células tumorais,

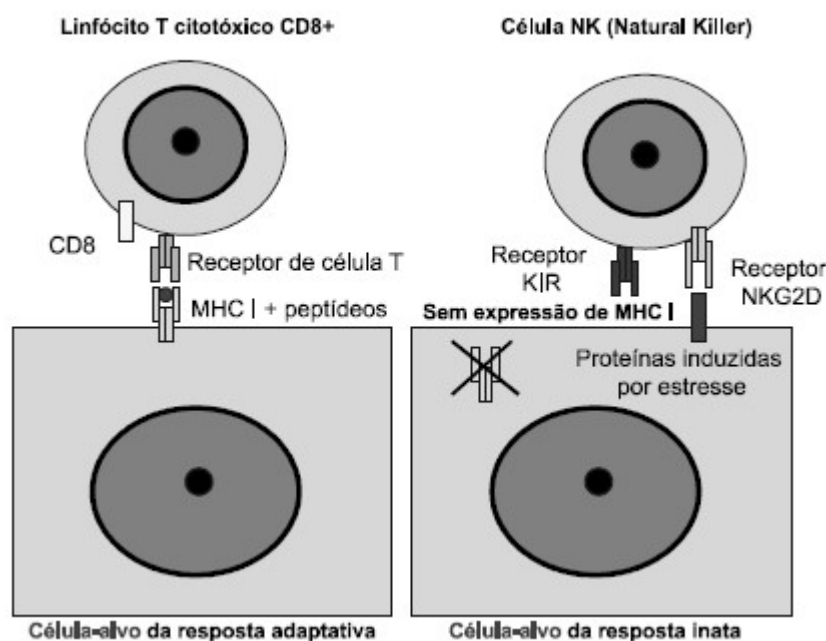
alem de estarem envolvida com a formação das respostas imunes através da produção de citocinas e quimiocinas. Têm ação citotóxica através da liberação de perforinas e granzimas que agem na célula alvo formando poros onde através da ativação das proteínas intracelulares a célula é induzida a entrar em apoptose. Sua produção principal é a citocina Interferon- γ (IFN- γ), além das citocinas pró-inflamatórias como Fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 10 (IL 10), interleucina 3 (IL 3), fatores de crescimento como GM-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) e G-CSF (Fator de crescimento de colônias de granulócitos) e secreção de quimiocinas como CXCL8 (Interleucina 8) que são responsáveis pela movimentação de células mononucleadas e migração destas para os tecidos, auxiliando na resposta imunológica (KINOSHITA, 2014; MACIEL, 2014; TORREZINI; ATHANAZIO, 2008).

As células *natural killer* são caracterizadas por serem linfócitos que não expressam receptor para CD3 e por terem receptores expressos para CD56 e CD16, tornando estas células funcionalmente e fenotipicamente diferentes de acordo com seus receptores expressos. São divididas em dois subconjuntos: CD56 alto CD16 baixo e CD 56 baixo CD16 alto. Células *natural killer* CD56 alto CD16 baixo são caracterizadas por produzir grande quantidade de citocina e quimiocina, porém possuem baixa capacidade de matar células tumorais, já as células *natural killer* CD56 baixo e CD16 alto compõem cerca de 90-95% de células NK prontas funcionalmente com maior capacidade de matar as células tumorais. Reconhecem células alteradas através da diminuição na expressão do MHC de classe I que é bastante usado como meio de escape pelas células para evitar que os linfócitos T CD8 as reconheçam e as lisem (MACIEL, 2014).

Sua ação é realizada pelo desequilíbrio dos sinais ativadores e inibitórios realizados pelos receptores KIR que pertencem à família das imunoglobulinas e são compostos por 14 tipos, sendo oito inibidores e seis ativadores. Os inibidores reconhecem moléculas de MHC expressas na superfície das células normais impedindo a ação da *natural killer* e assim a lise celular, já os ativadores reconhecem a baixa ou ausência da expressão das proteínas de MHC I que faz com que haja ativação das NK e assim a lise celular, além disso, a ação das NK é fortalecida pela presença das citocinas como interferon e

interleucinas como IL 2 e IL 12 aumentando a eficiência da ação antitumoral pelas células NK, conforme mostra na figura 2. Assim como os macrófagos, as células NK possuem ação em células revestidas por anticorpos através dos receptores de Fc que possuem e assim ativação do mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), que através da liberação de grânulos intracelulares são inseridas na membrana da célula tumoral caracterizando a morte da célula-alvo (CRUVINEL, 2010; INCA, 2008; RODRIGUES, 2013).

Figura 2: Ação da célula *natural killer* contra células tumorais devido ausência de expressão de moléculas de MHC de classe I e ação dos linfócitos TCD8 devido interação de moléculas de MHC de classe I com seu receptor de superfície TCR.



Fonte: TORREZINI; ATHANAZIO, 2008.

O mecanismo principal da ação das NK é a citólise mediada por liberação de granzima e perforina ligadas a serglicina. A serglicina é um proteoglicano que serve como um esqueleto para as granzimas e perforinas que durante a ação das *natural killer* são liberados do meio intracelular para o meio extracelular nas proximidades da célula anormal. As perforinas são proteínas que cria poros na membrana para entrada das granzimas que são enzimas proteolíticas que ativam caspases causando apoptose na célula. Existe ainda uma subpopulação das células NK que expressam moléculas de

superfície encontradas nas células T classificando-as como células NKT, que quando ativadas pela interleucina 12 (IL12) têm uma ação tumoricida independente da expressão de moléculas de MHC de classe I, tornando-as mais potentes no combate as células tumorais metásticas (CHAMMAS et al., 2016; MACIEL, 2014).

3.7 Imunoterapia

Os tratamentos clássicos para o câncer consistem em uma combinação de cirurgia para retirada do tumor primário, quimioterapia e radioterapia. Existe uma relação em que as terapias utilizadas podem diminuir as respostas imunológicas a agir na célula tumoral, devido à combinação de medicamentos utilizados na quimioterapia terem ação tóxica ao sistema imune inibindo as células de defesa de agirem e destruindo-as causando uma imunossupressão nos portadores do câncer (SANTOS,2009).

O uso da imunoterapia vem sendo desenvolvido de varias formas, como a estimulação do sistema imune em agir somente em antígenos específicos do tumor ou em agir em antígenos associados ao tumor possibilitando a combinação do uso da imunoterapia juntamente com as terapias clássicas utilizadas, estimulação do sistema imunológico a marcar apenas um tipo celular sem que tenha ação nas células normais e o desenvolvimento da imunoterapia com o uso de anticorpos monoclonais para destruir as células alvo (GIACOMINI, 2012).

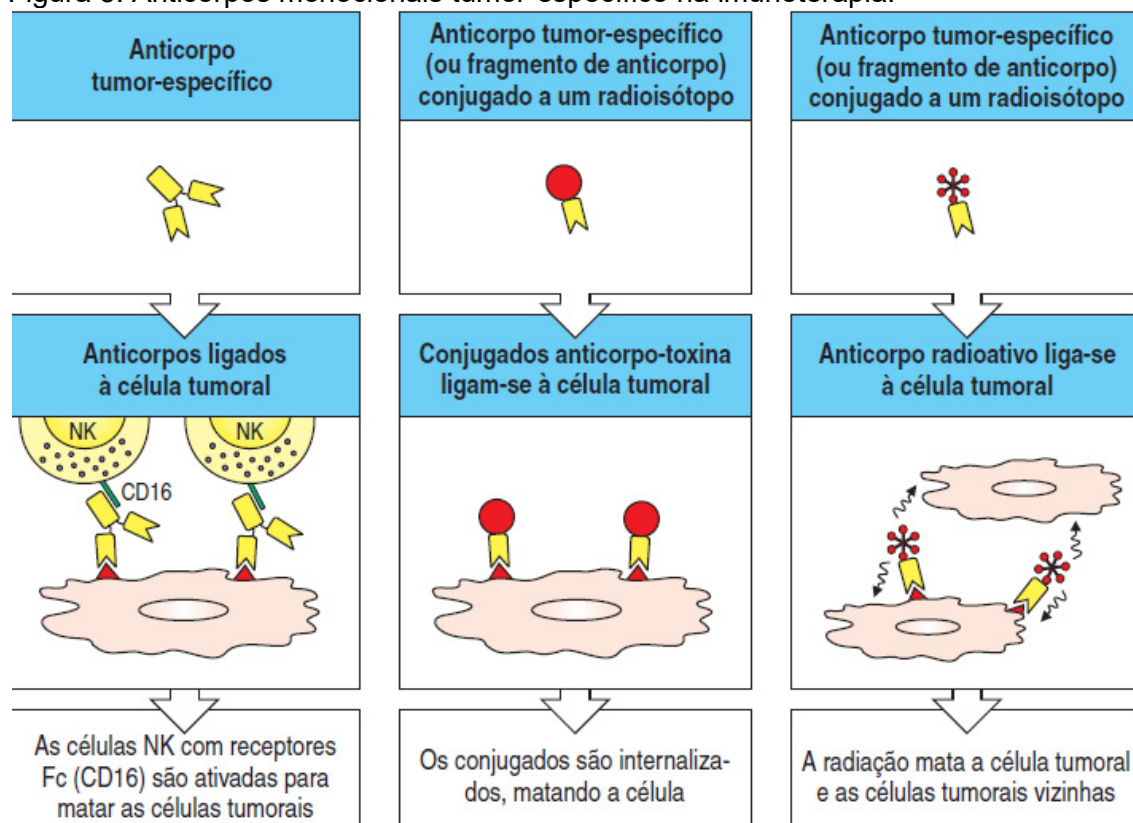
As células cancerosas são combatidas por dois tipos de células T presentes nas respostas imunológicas específica: as células CD4 auxiliares, que através de moléculas de MHC II reconhecem os antígenos e ativam células que realizem atividade citotóxica contra estes e as células CD8 citotóxicas que possuem atividade antitumoral através do reconhecimento de antígenos pelas moléculas de MHC I. A imunoterapia consiste em provocar uma resposta imunológica contra o tumor diferenciando células tumorais de células normais. Utilizam hoje a combinação de cirurgia ou quimioterapia e após a imunoterapia para redução completa de tumores (GIACOMINI, 2012; KENNETH, 2010).

O objetivo da imunoterapia é a indução de um processo inflamatório para que haja ativação de células da resposta imune inata e adquirida e a eliminação das células cancerosas. Tratamento baseado em resposta anti-inflamatória tem capacidade de evitar que células pré-malignas tornem totalmente malignas bloqueando o processo de angiogênese dos tumores. O uso de medicamentos como a aspirina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) na associação do câncer e inflamação são utilizados para diminuir a inflamação e o crescimento tumoral evitando o surgimento de tumores sólidos. As respostas imunológicas agem de duas formas diferentes na célula tumoral, consistindo em reação contra antígenos tumorais específicos e contra antígenos associados ao tumor e assim as terapias desenvolvidas são baseadas no reconhecimento de antígenos e devem ser fundamentadas de forma segura garantindo que estas respostas induzirão somente a destruição de células tumorais (GIACOMINI, 2012).

A imunoterapia passiva consiste em mediação por anticorpos monoclonais (MAbs) que são produzidos em culturas celulares ou camundongos e após seu desenvolvimento são injetadas nos pacientes para produção de anticorpos específicos. Anticorpos são produtos de linfócitos B que são produzidos através do reconhecimento de antígenos estranhos. Os anticorpos monoclonais são específicos para reconhecer antígenos de superfície tumoral causando a destruição da célula tumoral através de mecanismos como ativação do sistema complemento, que pela via clássica causa lise osmótica da célula tumoral ou pelo mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos que por meio de macrófagos ou células *natural killer* induz a destruição desta célula, além de interferir em processos como bloqueio de sinais de crescimento como o mecanismo de angiogênese. Os anticorpos monoclonais usados na imunoterapia são de dois tipos: Os carentes de moléculas ligadas (*naked*) e os carregados de moléculas ligadas. Anticorpos *naked* são compostos chamados de rituximab que age nos antígenos do tipo CD20 de células B; Transtuzumab que inibem a expressão de proteínas que auxilia no crescimento tumoral e Bevacizumab que são anticorpos que inibem a ação do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e assim inibem a divisão de células tumorais. Anticorpos conjugados

ou carregados são compostos por toxinas ou moléculas radioativas que circulam pela corrente sanguínea até deparar com o antígeno tumoral liberando seus componentes tóxicos ou radioativos minimizando o prejuízo às células normais conforme a figura 3. A imunoterapia é um método que está sendo cada dia mais desenvolvido e utilizado devido sua eficácia e seu baixo índice de efeitos adversos (GUIMARÃES; SILVA; RANGEL, 2008; GIACOMINI, 2012).

Figura 3: Anticorpos monoclonais tumor-específico na imunoterapia.



Fonte: KENNETH, 2010.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é um conjunto de mutações ou alterações genéticas que causa uma deformidade estrutural e funcional das células, fazendo com que elas se comportem de modo diferente e utilizem mecanismos que auxiliem em seu processo de proliferação e crescimento descontrolado. Esse conjunto de células alteradas possui capacidade de se espalhar e invadir tecidos e órgãos caracterizando um processo conhecido como metástase.

Esta revisão abordou os mecanismos de ação realizados pelo sistema imunológico para combater o crescimento e proliferação anormal das células

tumorais enfatizando a ação da célula *natural killer* que possui mecanismos como liberação de granzimas e perforinas eficazes no combate as células tumorais. As células da imunidade inata exercem papel fundamental no combate á célula tumoral, além de auxiliarem no desenvolvimento da resposta imunológica específica mediada por linfócitos T CD8 que são citotóxicos e ativos por meio da apresentação de antígenos pelo MHC de classe I a seu receptor de superfície conhecido como TCR.

As células *natural killer* são importantes no combate a célula tumoral devido ter ação rápida e não precisar de interação de moléculas como os linfócitos T CD8 para se ativar. Seu mecanismo de ação se dá por meio de expressão de moléculas de MHC que servem como ligantes inibitórios nas células normais e nas células alteradas são ausentes ou suprimidas. A célula *natural killer* possui receptores inibidores e ativadores em sua superfície que entram em contato com estas moléculas de MHC de classe I das células normais e assim são inibidas de agir, porém nas células cancerosas esta expressão é ausente ou baixa fazendo com que os receptores inibidores da célula *natural killer* não os reconheça ativando sua ação citotóxica contra as células cancerosas.

O sistema imunológico possui mecanismos eficientes e cruciais para manter a homeostase do organismo, eliminando corpos estranhos através de processos de ataque desenvolvidos pelas respostas imunológicas inata e adquirida e suas respectivas células que compõem este sistema. A ligação das respostas inata e adquirida são de suma importância para montagem de uma resposta antitumoral eficiente no combate às células cancerosas.

5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, K. A, LICHTMAN, H.A, PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8º edição. Local: Rio de Janeiro, Elsevier 2015.

BOECHAT, N, SADAHIRO, A, BOECHAT, L.A. Artrite Reumatóide e Imunidade inata.**Revista Online** <http://www.scientia.ufam.edu.br> , Manaus, v.1, n.1,p. 9-16, 2012.

CHAMMAS, R et al. **Imunologia Clínicas das Neoplasias**. Disponível em: <http://direxlim.fm.usp.br/download/imuneo.pdf>. Acesso em 17 Out, 2016.

CRUVINEL, M.W et al. Fundamentos da Imunidade Inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.50, n.4, p.434-461. 2010.

GIACOMINI, G. **Técnicas e perspectivas de tratamentos imunoterápicos em câncer**. 2009. 74f. Trabalho de conclusão de curso em Licenciatura e bacharelado em ciências biológicas da Universidade Estadual Paulista, instituto de biociências. Rio Claro (SP), 2009.

GIACOMINI, G, MENEZES, H. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. **Revista saúde e pesquisa**, São Paulo, v.5, n.3, p.567-578, set/dez. 2012.

GUIMARÃES, C.C.M, SILVA, V.I, RANGEL, A.B.L. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Revista perspectivasonline.com.br**, Espírito Santo, v.5, n.2, p. 96-100, 2008.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/> Acesso em: 10 ago 2016.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **O que é o câncer**. 2016. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322. Acesso em: 03.abr .2016.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Fisiopatologia do Câncer**. Rio de Janeiro 2008. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf>

JESUS,M.C.**Imunologia do cancer**. 2002. 25f. Monografia (Graduação) do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002.

KENNETH, M, TRAVERS, P, WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**.7º edição. Local: Porto Alegre, Artmed 2010.

KINOSHITA, D. Alterações do sistema imunológico relacionadas ao envelhecimento e suas conseqüências.**Revista da Universidade de Ibirapuera**, São Paulo, v.7, p. 11-19, Jan/Jun. 2014.

KREUTZ, C. L. **Resposta Imunológica contra vírus**. Disponível em: <https://setordevirologiaufsm.files.wordpress.com/2012/10/livro-virologia-cap3adtulo-9.pdf> . Acesso em 11 Out. 2016.

LOPES, C; AMARAL, F. **Explorando o Sistema Imunológico**. Disponível em: http://www1.pucminas.br/imagedb/documento/DOC_DSC_NOME_ARQUI20130912164902.pdf?PHPSESSID=79cc7fe47e3e88d4676e77be2f4224e2. Acesso em 18 Out. 2016.

MACIEL, T.A.O. **Estudo da influencia de linfócitos T CD8 e das células NK em caso de carcinoma epidermoíde de lábio inferior e sua relação com a progressão da lesão**. 2014. 93.f. Dissertação (Mestrado) do Programa de pós-graduação em Patologia Oral do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), 2014.

NAOUM, C.P. **Imunologia do Câncer**. 2013. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São Paulo, 2013.

ONUCHIC AC, CHAMMAS R. **Câncer e o Microambiente Tumoral**. RevMed, São Paulo, n.89, p. 21-31, jan/mar. 2010.

PINTO, Q.B et al. **Imunologia dos Tumores**. 2016 Disponível em: <http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/seminario-imunidade-tumores.pdf>. Acesso em 12 ago 2016.

RODRIGUES, A. Sistema imunológico no combate ao câncer: Evasão da vigilância imunológica. V 3 **FACIDER - Revista Científica**, 3, mai. 2013. Disponível em: <http://seicesucol.edu.br/revista/index.php/facider/article/view/28>. Acesso em 09 ago 2016

ROSSO, D. et al. Correlação da infiltração das células natural killer cd57 no prognostico do adenocarcinoma gástrico. **Abcd arquivos brasileiros de cirurgia digestiva**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 114-117, abr./jun. 2012.

SANTOS, R.G. Quimioterapia do câncer: imunossupressão x imunoestimulação. **Revista intertox de toxicologia**, risco ambiental e sociedade. V.2, n.3, p. 51—54, jul/out. 2009.

TORREZINI ,T, ATHANAZIO, A.D. Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Salvador (BA), v. 54, n.1, p. 63-77. 2008.

VICTORINO,J.V; JEREMIAS,C.I; ASSUNÇÃO, M.K.A. Immunological processes in câncer:A link betwweninflammationandimmunity. **American JournalofImmunology**, São Paulo, v.10, n.2,p. 93-100, 2014.